

- 6) 三田村・北岡：東京医事新誌 3076；9(1938)
 7) 桑野：衛生学伝染病学雑誌 19. 553 (1921)
 8) 桑野：衛生学伝染病学雑誌 20. 18 (1922)
 9) 杉山：齒科学報 43；(8) 10 (1938)
 10) 遠藤：成医会雑誌 55；10 (1936)
 11) 中村・大藤：北海道医学会雑誌 2；(5) 1 (1922)
 12) 杉山：齒科学報 43；(7) 27 (1938)
 13) 寺田・杉村：成医会雑誌 56；314 (1938)

Phenosulfazole に依る日本脳炎の治療及 予防に関する実験的研究

岡山大学医学部北山内科教室 (主任 北山加一郎教授)

藤 井 千 秋

[昭和 27 年 9 月 10 日受稿]

目 次

第一章 緒 言	1. 治療実験
第二章 実験材料並に実験方法	2. 発病防止実験
第三章 実験成績	3. 薬剤病毒混合後接種実験
第一節 Phenosulfazole	第四章 総括並に考按
1. 治療実験	第五章 結 論
2. 発病防止実験	主要文献
第二節 Phenosulfazole-Na	

第一章 緒 言

最近の目覚ましい Autibiotics の発見は、今日迄如何にしても対症療法以外に術のなかつた *Rickettsia* 及 *Virus* 疾患に対しても光明を点じたのである。即 *Rickettsia* に対しては *Streptomyces aureofaciens* の株から分離された *Aureomyein* 及又同じく或種の *Streptomyces* から作られた *Chloromycetin* が実験的にも臨床的にも有効であるといひ *Rickettsia* に近い *Virus* が原因と考へられている鼠蹊淋巴肉芽腫に対しても、又原因は尙不明であるが *Virus* であろうと考へられている原発性不定型肺炎に対しても臨床的に *Aureomyein* が有効であると報告されている。その他 *Rickettsia* に近い *Virus* が原因に擬せられているオーム病には *Chloromycetin* が実験的に有効であるといはれ、たゞ日本 B 型脳炎及 *Influenza A*. 痘瘡の *Virus* には無効であつたとの

報告が何れも最近の米国の^{1,2,3,4)} 文献に見られるのである。

日本脳炎(以下脳炎)の治療は当初期待をかけられた血清療法も北山⁵⁾ 教授其他により報告された如く殆んど臨床的には期待がかけられない状態である。*V. B.* についても種々議論されたが教室木下^{6,7)} は実験的に其効果を否定した。金子^{8,9)} はキニーネ、トリパフラビン、銀エレクトロイド、ウロテナミン、ネオアルサミノール等の化学療法の無効を実験的に証明し、私も本夏 4 名に対し *chinon* の *urethan* 水溶液を使用したのが認むべき効果をあげ得たかつた。Domagk 等により提唱された *Sulfonamide* は昭和 15 年以來実験的に研究されたが其の効果は疑問であつて、教室林¹⁰⁾ は実験的に治療的予防的効果の無効を証明した。かくして我々は北山教授の述べられた様に対

症療法に全力を尽さなければならない現状であるが、毎年其絶望的な臨終に際会する毎に臨床家として医学の無力を考へ痛恨の念禁じ難きを感じて来たのである。而るにたまたま1947年米国に於て western equine encephalomyelitic virus に対し多くの合成薬品が実験に供せられていたところ、Phenosulfazole と命名された Sulfon amide (商品名 Darvisul) がマウスの Poliomyelitis Virns に有効に作用する事が分つて Sanders, Subbarow, Alexander 等はその Na 塩を使つて実験的に優秀なる成績を発表し、尙更に人間の Poliomyelitis Virns に対し猿を用ひ実験中であるといふ。本邦では今春吉富製薬株式会社に於て Phenosulfazole 並にその Na 塩が合成されたので私は之を用ひて日本脳炎に対する効果如何を知らんと欲し本実験を行つた。

第二章 実験材料並に実験方法

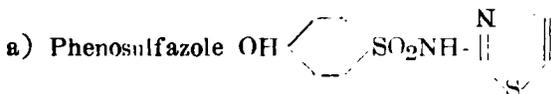
1. 日本脳炎病毒

昭和10年東京で北研笠原氏により分離された中山株を用ひた。

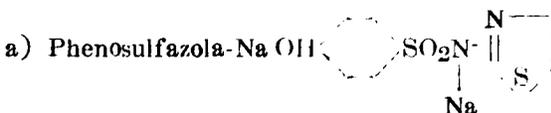
2. 実験動物

体重 8~13g の健康白色マウスを使用した。

3. 薬 剤



2 (P-oxy benzolsulfonamid)-thiazol で白色鱗片状乃至板状結晶又は粒状結晶で無臭、苛性アルカリ、炭酸アルカリ、アルコール、アセトン、氷醋酸等に易溶。冷水、ベンゾール、クロロフォルム、ベンチン、酸等には殆んど不溶、融点 225.5°C



で白色粉末にして約 5~6 倍量の水に易溶、アルコールには難溶、アセトン、ベンゾールに不溶。水溶液は水浴水加熱により Na が遊離する様に思へる。炭酸ガス導入により Na が遊離する。pH 9.1~9.2 (10% Na 塩)

4. 実験方法

予め各薬剤の毒力をマウスに就き検し、其使用量を定めた。投与方法は経口及皮下注射とした。即経口的には Phenosulfazole は乳鉢でよく挫碎した後アラビヤゴムを5%の割に加へて懸濁液を作り、又 Na 塩は水で溶解した後何れも腰椎針を適当に彎曲して食道に挿入薬剤を注入した。(但し針の尖端は適当に切断して鈍端となす)。皮下注射は Phenosulfazole (以下 P) は 10% NaOH 溶液にとかし、Na 塩 (以下 P-Na) は滅菌生理食塩水にとかした。脳炎病毒は新鮮な病毒罹患マウス脳を乳剤とし之を生理的食塩水又はブイオンで10倍に稀釈し遠心沈澱 (毎分 3000 回転, 15 分間)、その上清を更に 10 倍稀釈法により各濃度の病毒含有液を作製し、その 0.02c.c. を総て脳内接種を行つた。罹患の有無は 2 週間臨床症状を観察した他 4 日以後斃死したものにつき氷切片を作製しヘマトキシリン、エオジン染色を施して組織学的に検査して決定した。尙総ての実験を通じて 2 週後の生存数は 3 週後に於ても同じであつた。又本病毒は累代接種に際し 4 日目に発病斃死す。従つて実験に於ては 3 日以内の死亡は潜伏期中斃死したものとした。

5. 使用薬品の毒力検査

(1) Phenosulfazole (P)

(1) 皮下注射、本剤を 10% NaOH 溶液にとかしその 0.1c.c. 中各々 P 10mg, 20mg, 30mg, 40mg を含有せしめ之を滅菌生理食塩水で 2 倍に薄めその 0.2c.c. を用ひた。即上記各濃度の P を 9~10g の健康白色マウス各群 3 匹づつ使用しその大腿内側皮下に毎日 1 回皮下注射したが何れも注射局所の壊死、潰瘍を作り或ひは下肢の運動麻痺を起して 2 日以上生存しなかつた。従つて本法は実験不適であつた。

(2) 経口投与、P 10mg 含有の懸濁液 0.1 c.c. を同じく 9~10g のマウス 3 匹を用ひ午前 9 時午後 5 時 1 日 2 回 4 日間計 8 回薬剤総量 80mg に達したが 1 週後体重減少其他の副作用は認められなかつた。

(2) Phenosulfazole-Na (P-Na)

(1) 皮下注射, 本剤を滅菌生理食塩水に溶解しその 0.1c.c. 中 2mg, 3mg, 5mg, 10mg, を含有せしめその 0.1c.c. を 8~12g のマウス各群 5 匹づつを使用し大腿内側皮下に午前 9 時, 午後 5 時 1 日 2 回 5 日間計 10 回注射した. その結果は別表の通りである. 即

濃度	月日	VII/11	12	13	14	15
10mg		●●●●●				
5 "		○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○
3 "		○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○
2 "		○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○	○●○●○

○運動麻痺又は痙攣をおこしたが恢復

●注射による死亡マウス

10mg : 第 1 回又は第 2 回注射後チェーン, ストークス氏呼吸及脳皮質刺戟症状が 20 分以内にあらはれ 3 時間以内に死亡.

5mg : 第 1 回注射後 20 分以内に脳皮質症状をあらはすもの 2/5, 総て 3 時間以内に恢復, 第 4 回注射後脳皮質刺戟症状及チェーン, ストークス氏呼吸をおこし 1 匹死亡, 第 6 回注射後同様症状で 1 匹死亡.

3mg : 第 3 回注射後 1 匹は脳皮質刺戟症状をあらはすも恢復, 第 4 回注射後上記死亡例と同様症状で死亡したものが 1 匹.

2mg : 異常を認めず, 投与総量 20mg.

即 2mg 1 日 2 回の皮下注射では毒性を認めず実験に適する事が分つた.(観察期間 1 週)

(2) 経口投与, 本剤を水で溶解しその 0.1 c.c. 中 P-Na 10mg を含有せしめ午前 9 時午後 5 時 1 日 2 回 4 日間計 8 回薬剤総量 80mg.

1 週後体重減少其他の副作用を認めぬ. 使用マウス 8~12g のもの 3 匹.

(3) 別に家兎 (2.1kg 体重) を用ひ P-Na 500mg を滅菌生理食塩水 5.0c.c. にとかし静注 (即約 240mg Pro kg 体重) したが 5 分後呼吸僅に緩徐となつたが 30 分後恢復した. 薬剤投与による死亡マウス脳は一見して脳表面の血管充血を認め氷切片作製ヘマトキシリン, エオジン染色では脳膜及実質の小血管充血高度で血管周囲は稍浮腫状を呈し循環障碍

を思はず所見であつた.

第三章 實驗成績

第一節 Phenosulfazole

1. 治療実験

Exp. 1 : 滅菌生理食塩水によつて稀釈した各濃度の病毒 0.03c.c. を 9~12mg のマウス脳内に接種直後から P. 懸濁液 0.1c.c. (P. 10mg 含有) を午前 9 時午後 5 時 1 日 2 回 4 日間, 投与回数 7 回薬剤総量 70mg 投与した. 使用マウスは各群 3 匹で対照も同数 (以下各実験共同数の対照使用) 用ひた. 2 週後の生存数は薬剤投与群では 3 匹対照群は 2 匹で殆んど差異がない. その結果は別図に示した.(以下別図参照)

Exp. 2 : (Exp. 1 ではウイルスの毒力低いので検討したところ生理食塩水の pH 5.6 で以後ブイオンを使用した) 本実験では 8~12g のマウス各群共 5 匹宛使用し病毒接種後から同様方法で薬剤総量 70mg を用ひた. 薬剤投与群, 対照群共各 1 匹の潜伏期中死亡マウスあり, 2 週後の生存数薬剤投与群では 5 匹対照群では 3 匹で著明な差を認めぬ.

以上は総て経口投与によつた.

2. 発病防止実験

Exp. 3 : 病毒接種前 4 日間毎日午前 9 時午後 5 時の 2 回前記懸濁液毎回 10mg 計 8 回 80mg 経口投与, 最後の投与 16 時間経過して翌期午前 9 時各濃度の病毒を接種した. 使用マウス 8~12g 各群 5 匹. 2 週生存数は薬剤投与群 6 匹, 対照群 3 匹で対照群の中 1 匹は潜伏期中斃死した. 顕著な差を認めぬ.

以上を総括すると治療, 予防効果とも殆んど顕著な点は認められぬ.

第二節 Phenosulfazole-Na

1. 治療実験

Exp. 4 : 8~12g のマウスを各群 5 匹づつ使用しその大腿内側皮下に病毒接種直後から滅菌生理食塩水溶液 0.1c.c. (P-Na 2mg 含有) を接種した. 期間 4 日間毎日午前 9 時午後 5 時の 2 回計 8 回薬剤総量 16mg. 薬剤投与群では潜伏期中死亡マウス 4 匹対照群では 3 匹,

非罹患斃死マウスは各々1匹で2週後生存数は薬剤投与群では3匹対照群では1匹であつたが著明な差異ではない。

Exp. 5 : 8~12gのマウスを用ひ同様な実験を行つたが潜伏期中死亡マウスは対照群に1匹あつた。2週後の生存数は薬剤投与群では7匹対照群では3匹であるが著明なる効果とは認めがたい。

Exp. 6 : 病毒接種直後から8~12gのマウスを用ひ P-Na 10mg 含有の水溶液 0.1c.c を午前9時、午後5時1日2回4日間計8回80mgを経口投与した。潜伏期中死亡マウスは薬剤投与群に3匹対照群に3匹、非罹患斃死マウスが対照群に1匹あり。2週後の生存数は薬剤投与群では2匹対照群では1匹で差が殆んどない。各群5匹づつ使用。

2. 発病防止実験

Exp. 7 : 8~13gのマウスを用ひ各群5匹づつに対し病毒接種前3日間午前9時午後5時の2回計6回 12mg を大腿内側に皮下注射し最後の注射後2時間で病毒接種。潜伏期中死亡マウスは薬剤投与群で3匹対照群では1匹、2週後生存数薬剤投与群では7匹対照群では3匹であるが顕著な効果とは認めがたい。

Exp. 8 : 8~13gのマウス各群5匹を用ひ病毒接種前2日間午前9時午後5時1日2回計3回 30mg を経口投与し最後の投与終了後2時間で病毒を接種した。潜伏期中死亡マウスは対照群に1匹、2週後生存数は薬剤投与群8匹対照群7匹で殆んど差はない。

以上を総括すると治療、予防的効果とも殆んど認められぬ。一括表示すれば別表の通りである。

				2週後生存マウス数 (分数の分母は潜伏期中死亡マウスを除く)								
				病 毒 稀 釈 濃 度								
月日	Exp.	薬剤総量		10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹²	10 ⁻¹³
Phenosulfazole 経口 (治療)	4/VII	1	70mg 対照	0/3 0/3	3/3 2/3							
	18/VII	2	70mg 対照						0/5 0/5	0/5 0/5	0/4 0/5	5/5 3/4
同上 (予防)	18/VII	3	80mg 対照					0/5 0/5	0/5 0/5	0/5 0/5	1/5 0/5	5/5 3/4
Phenosulfazole-Na 皮下注射 (治療)	26/VII	4	16mg 対照			0/3 0/3	0/5 0/5	0/5 0/4	3/3 1/5			
	18/VII	5	16mg 対照					0/5 0/5	0/5 0/5	1/5 0/5	1/5 0/5	5/5 3/4
同上 経口 (治療)	26/VII	6	80mg 対照			0/5 0/3	0/4 0/5	0/5 0/4	2/3 1/5			
同上 皮下注射 (予防)	18/VII	7	12mg 対照					0/5 0/5	0/4 0/5	0/4 0/5	2/4 0/5	5/5 3/4
同上 経口 (予防)	10/IX	8	30mg 対照		0/5 0/5	0/5 0/4	3/5 3/5	5/5 4/5				

3. 薬剤病毒混合後接種実験

Exp. 9 : P-Na 30mg を滅菌生理食塩水(pH 7.3) 2.7c.c. にとかし之を用ひて既述の方法で病毒の各稀釈濃度を作製し対照は同じく滅

菌生理食塩水で稀釈した病毒のみを使つた。その結果は2週後生存数は薬剤混合群では10匹対照群では9匹で大差ない。使用マウス9~11g。

第四章 總括並に考按

以上を總括すると P も P-Na も使用方法は経口であつても皮下注射であつてもその間に殆んど効果の優劣は認めがたく治療的にも予防的にも脳炎に対する効果は認めがたいと言はねばならぬ。即薬剤投与群が 1, 2 の場合を除き対照群に比し生存マウス数が多いのは最小致死量の範圍に於ける差異であつて之は実験的誤差と考へ得られる。従つて生存マウス数が多いからといつて直ちに僅かの効果をも認めようとするには慎重を期さねばならない。之等の結果は Sanders¹¹⁾ 等の成績に比し較ぶべくもないのである。尙又 P-Na がウイルスに直接作用してその發育力を阻止するであろうかと考へて行つた Exp. 9 では明かにウイルスそのものに直接作用して發育力を阻止する力のない事が判明した。

今簡単に脳炎治療進展の跡をたどつて見ると大正 13 年本症が一種の流行性脳炎である事が分つてから Economo 型脳炎に倣ひサルバルサン、キニーネ、ウロトロピン、アクリヂン誘導體等が用ひられ或ひは一般流行性脳脊髄膜炎と同様に腰椎穿刺、高張糖液の静注等が用ひられた時期があつた。金子^{8,9)} は前述の如くキニーネ、ネオアルサミノール等の化学療法が無効を説き外国では Eschenbrenner¹²⁾ も St. Louis 脳炎にキニーネ、マキユロクローム等の無効な事を実験的に証明した。かゝる往時の所謂化学療法に比し Sulfonamide の出現は競つて各研究者の注意を惹き Hoesch¹³⁾ はドイツに於て日本の B 型脳炎と思はれる疾患に Prontosil を使用して良効を得たと述べ、本邦に於ては佐々木¹⁴⁾、鈴木¹⁵⁾ 等が何れも少数例乍ら好結果を得たといふ風に述べ、実験的にも矢追¹⁶⁾ 等は Albasil, Gerison, Trianon 等を使用し一定度の発病阻止作用を認めると報告したけれども三田村¹⁷⁾、北岡等は Therapol, Trianon, Disseptal 等が予防的にも治療的にも無効な事を実証し、教室林¹⁰⁾ も Gerison, Albasil, Trianon を使用し詳細なる実験により無効な事を決定的にした

がその後竹内¹⁸⁾ 等も同様の成績を発表した。VC については Lucksch¹⁹⁾ などが彼地の脳炎後のパルキンソニスムスに有効な例を報告しているが、本邦に於ては主として VB₁ に諸学者の関心が向けられ松村²⁰⁾ 等は VB₁ の髄腔内使用が有効である様だと述べ、小川²¹⁾、森寺²²⁾ 等もその効果を説いているが例数も少く其後の報告は殆んどなかつた。最近長岐²³⁾ 等はメタボリン 10~20mg の髄腔内使用が症状を軽減せしむると共に後貽症を防止又は軽減せしむると述べている。実験的には矢追⁵³⁾ 等は之が予防、治療に有効であると報告したが教室木下⁶⁾ は VB₁, B₂ 複合体を用ひ予防並に疾病の経過に影響を与へぬ事を実証し又矢追等と全く同様の実験を行つて矢追等とは全く背致する成績を得た。最近島園²⁴⁾ は興味ある事実を述べている。即「B₁ が動物体内に十分存在する事が又其動物に寄生する微生物の繁殖に必要な条件であることがある。例へば廿日鼠の脳脊髄前角炎の Virus を接種する時、鼠を B₁ の缺乏状態におくと脊髄前角炎の症状が軽く又罹患率や死亡率が小となるといふ (Foster)。即体内 B₁ 缺乏状況が Virus の繁殖を防止するのである。西沢氏は廿日鼠にこの Virus を移殖すると鼠の体内 B₁ が減少するといふ所見を得ている」と。即之は是迄の多くの人の考へと全く異り興味ある実験と思はれる。下田、中島²⁵⁾ 及其門下により有効だと云はれたレントゲン療法も其後の研究発表なく、血清療法のみが最も多くの経験と批判が重ねられた。即当初は恢復期患者血清を使用した柿沼²⁶⁾、長沢²⁷⁾ 等は著しき効果を認めず、次いで高木²⁸⁾、金子^{29,30)}、三田村^{31,32,33)} 等の研究に端を発し免疫馬血清療法が登場した。金子³⁴⁾ は昭和 10 年の流行では恢復期患者血清は殆んど効果はなかつたが、その後 3 ケ年の免疫馬血清療法はか様な治療をなさなかつた以前に比し死亡率が遙に低い事から例数も少しいし確言を憚るが早期に於ける使用は推奨すべきであると述べ、三田村³³⁾ は予防的には推奨、治療的には試みるべきであるとした。稲田³⁵⁾ は免疫血清療法は死亡率には変化

はないが一般印象からその効果がある様に思へてならぬと述べ、北山教授³⁶⁾も腰椎内に血清を早期に用ふと相当重い型でも稍効果がある様に見える」と述べられた。宗²⁷⁾は第2病日に用ふと有効と思へるが、ウイル氏病でさへ血清療法が完成されても高令者の死亡率を著明には低下せしめ得ない故脳炎の血清療法は卓効を期す事は出来ぬと述べている。栗山³⁸⁾、柿沼³⁹⁾も余り期待はかけられぬと報告した。Rivers⁴⁰⁾は「一度細胞内に入った Virus は大量の抗 Virus 血清によつても影響される事がない」と言つたが川喜田⁴¹⁾はマウスの脳内にウイルス接種後24時間で抗ウイルス血清を脳内に注入すると動物を大部分死から免かれしめる事が出来るといふ実験から尙血清療法の可能性を実験的に示唆した。北山教授³⁶⁾は「血清療法の効果的機序に関しては尙異論あるが仮りに中和現象として考へると理論的には明かに効果的でなければならぬ様であるが、臨床上から検討して見るとまだ効果の断言を下す事は出来ぬ」と昭和13年の委員会で発表され、この際髄腔内に注入した免疫血清により血中の殺病毒性物質の増加、血中ことに髄腔内の病毒証明率の低下を認めたことを併せ述べられた。

更に昭和14年の批判報告⁵⁾で「臨床的には積極的に自信を持ち得ざるに至つた事を報告せねばならぬ」と述べられ本療法は当初の期待に反し悲観的結論に到達した感がある。以上述べた様に諸種の治療法が或ひは有効といひ或ひは無効といひ報告されたが、臨床的にその有効性を強調するには基礎実験に加ふるに多数例の精密な観察を以てしなければ脳炎の如く1週間前後で治癒に向ひ予後も流行年度、年令其他諸種の要因で左右される疾患では必ずしも其効果の批判は適切でない事がある点は注意されなければならない。か様に見る時現在脳炎の治療は教室林⁴¹⁾の多数脳炎例の直接死亡原因調査の結果から北山教授^{42,43)}の述べられた様に水分栄養補給の他専ら狭義の心臓衰弱、末梢血管麻痺及呼吸中枢麻痺の発生予防並に治療に重点が置かれるの

は止むを得ないのである。

さて Aulfonamide がウイルスに使用された例は外国では Levaditi⁴⁴⁾ は Influenza, St. Louis 脳炎に無効だと述べたのをはじめ、Mc. Kinley⁴⁵⁾ は実験的に猿の Poliomyelitis に無効であり更に St. Louis 脳炎、脈絡膜脳膜炎に無効であつたと報告し、Kempf⁴⁶⁾ は western and eastern equine encephalomyelitis に無効であると発表した。Willhelm⁴⁷⁾ は Influenza 脳炎に Prontosil の髄腔内使用が良効を得たと言つている。たゞ鼠蹊淋巴肉芽腫に対してのみは有効例の報告多い。^{18,48,49,50)} 従がつて Sulfonamide のウイルスに対する効果については希望は殆んどなかつたところたまた Sanders¹¹⁾ 等により Phenosulfazole がマウスの Poliomyelitis ウィルスに有効な事が実験的に証明されたのである。即このウイルスをマウスの腹腔内に注入後24時間にして P-Na を一日4回(8~16mg)5日間総量35~80mg 注射、後には一日2回(16mg)の注射でも同様の効果をあげる事が分つた。その成績はウイルス接種2週後の生存マウスは薬剤投与群では50~75%, 対照群では8~15%に過ぎず而も注目すべきは高濃度の病毒接種群では対照群の生存例は皆無なるに反し薬剤投与群では相当数生存している点である。又予防的意義に於ても4mgを経口投与後6~7時間にして腹腔内に病毒を接種した際対照群は悉て死亡したのに対し第1回の実験では15匹の中25匹、第2回には34匹の中18匹が生き残つた実験がその有効性を明かに示している。彼等はPは有効的に吸収されないの専ら P-Na を用ひて効果をあげたと述べているので私もPの失敗にも不拘大なる希望と期待とを持つて P-Na の実験を行つたが前述の如く顕著な効果は認めなかつたのである。Sanders 等がかゝる有効性をあらはす作用機序として本剤は直接ウイルスを浸襲するのではなく細胞質と反応する事により抗ウイルス性の特質を得る様であると述べ本剤は強力な tissue reactor である如く思へると言ひ本剤も亦 sulfonamide であるからこの効果

は Parahydroxybenzoic acid により抑制される事を実証している。

緒方⁵⁾等はマウスに脳炎ウイルス接種後1~2日にして炎症性細胞浸潤が脳内に出現するといひ、竹内⁶⁾等はウイルスの稀釈度大なるほどウイルス増殖迄の経過は長いがほぼ4日後には次代種マウスを定型的に発病せしむる程度に増殖すると述べたが、私の治療実験では総てウイルス接種直後より4日間薬剤を投与しており、予防効果の実験では薬剤投与終了後2~16時間にしてウイルスを接種しているのであつて Sanders¹⁾等の言ふ如く本剤が強力なる組織反応作用を有し抗ウイルス性の特質を得るのであれば Poliomyelitis と同じ向神経性ウイルスである脳炎ウイルスにも同様に有効であろうと思惟される。而るに以上私の行つた実験では少くとも脳炎ウイルスに対しては有効性を示さなかつたのである。従つて私はその理由として次の二点を指摘する。即

1) 脳炎ウイルスはマウスの Poliomyelitis ウィルスと異り Phenosulfazole によつてはその増殖を阻止されない。

2) 実験に使用した Phenosulfazole 及 Phenosulfazole-Na は Sanders 等の用ひたものと全く同一であるか否かは尙研究の余地がある。

第五章 結 論

私はマウスの Poliomyelitis に有効であると称せられる Phenosulfazole (2-(p-oxybenzol-

sulfonamid)-thiazol) 及其の Na 塩を用ひて実験的に脳炎に対する治療及予防的効果を検討して次の結果を得た。

1. 脳炎ウイルスをマウス脳内接種直後より1日2回毎回10mg 4日間総量70mgの Phenosulfazole を経口的に使用したが効果を認めなかつた。

2. ウイルス接種前 Phenosulfazole を1日2回毎回10mg 4日間総量80mg 経口投与後16時間にしてウイルスを接種したが予防的効果を認めなかつた。

3) ウイルス接種直後より Phenosulfazole-Na を第一は1日2回毎回2mg 4日間総量16mg 皮下注射し、第二は経口的に1日2回毎回10mg 4日間総量80mg 使用したが顕著な効果は認めなかつた。

4. ウイルス接種前第一は Phenosulfazole-Na を1日2回毎回2mg 3日間総量12mg 皮下注射後2時間にしてウイルスを接種、第二は1日2回毎回10mg 3日間総量30mg 経口投与後2時間でウイルスを接種したが何れも効果を認めなかつた。

5. Phenosulfazole とウイルスを混合しマウス脳内接種を行つたがウイルスの増殖力を阻止する効力は認めなかつた。

擱筆するに臨み恩師北山教授が御不快中にも不拘終始御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜つた事を厚く感謝す。尙絶大なる御援助を仰いだ吉富製薬株式会社に謝意を表す。

主 要 文 献

- 1) 医学の歩み：第8巻，第1号，1949。
- 2) Huntington, N. Y. : J. A. M. A. 日本版, Vol. 1, No. 9, 1949.
- 3) Wright, L. T., Sanders, M., 他3名 : J. A. M. A. 日本版, Vol. 1, No. 7, 1949.
- 4) Smadel, J. E. and Jackson, E. B. : Science 106 : 418, 1947.
- 5) 北山加一郎 : 日本医学及健康保険, 3209号, 812頁, 昭15.
- 6) 木下博史 : 日本伝染病学会雑誌, 17巻, 582頁, 昭18.
- 7) 北山加一郎他5名 : 日本内科学会雑誌, 第31巻, 4号, 昭18.
- 8) 金子廉次郎 : 東京医事新誌, 61 : 1013頁, 昭12.
- 9) 金子廉次郎 : 日本内科学会雑誌, 26巻, 675頁, 昭16.
- 10) 林 富士郎 : 日本伝染病学会雑誌, 16巻, 131頁, 昭16.
- 11) M. Sanders, Y. Subbarow and R. C. Alexander : Texas Reports on Biology and Medicine Vol. 6, No. 3, 1948.
- 12) J. W. Eschenbreuner : J. A. M. A. Vol. 103, No. 2. 826, 1934.
- 13) K. Hoesch : Zbl. f. inn. Med. 61 Jg Nr. 13, 206, 1940.
- 14) 佐々木鶴二 : 児科雑誌, 45巻, 12号, 昭14.
- 15) 鈴木 鋼 : 治療及処方, 228号, 527頁, 昭14.

- 16) 矢追秀武, 荒川清二 : 実験医学雑誌, 第 24 卷, 12 号, 昭 15.
- 17) 三田村篤志郎, 北岡正見 : 日本医学及健康保険, 3271 号, 406 頁, 昭 17.
- 18) 竹内松次郎他 3 名 : 日本医学及健康保険, 3269 号, 昭 17.
- 19) P. Gangl u. F. Lucksch : Klin. Wschr. Nr. 35, 1193, 1939.
- 20) 松村吉之他 2 名 : 東京医事新誌, 3158 号, 昭 14.
- 21) 小川喜代子 : 臨床小児科雑誌, 14 年, 3 号, 昭 15.
- 22) 森寺邦之輔他 5 名 : 児科診療, 6 卷, 4 号, 昭 15.
- 23) 長岐佐武郎, 他 2 名 : 綜合医学, 第 6 卷, 2 号, 5 号, 昭 24.
- 24) 島園須雄 : 化学の領域臨時増刊, 2 号, 1949.
- 25) 近郷獎太郎他 9 名 : 福岡医科大学雑誌, 28 卷, 12 号, 昭 10.
- 26) 柿沼昊作 : 治療学雑誌, 3 卷, 1176, 1318 頁, 昭 8.
- 27) 長沢伝六 : 流行性脳炎 (日本医事新報社編) 昭 10.
- 28) 高木逸磨他 3 名 : 東京医事新誌, 3075 号, 716 頁, 昭 13.
- 29) 金子廉次郎 : 東京医事新誌, 3006 号, 3183 頁, 昭 11.
- 30) 金子廉次郎 : 東京医事新誌, 3027 号, 1013 頁, 昭 12.
- 31) 三田村篤志郎他 2 名 : 東京医事新誌, 3006 号, 3162 頁, 昭 11.
- 32) 三田村篤志郎他 4 名 : 東京医事新誌, 3006 号, 3149 頁, 昭 11.
- 33) 三田村篤志郎他 2 名 : 東京医事新誌, 3030 号, 1236 頁, 昭 12.
- 34) 金子廉次郎他 4 名 : 東京医事新誌, 3145 号, 1988 頁, 昭 11.
- 35) 稲田進他 3 名 : 東京医事新誌, 3074 号, 651 頁, 昭 13.
- 36) 北山加一郎他 9 名 : 東京医事新誌, 3143 号, 1855 頁, 昭 14.
- 37) 宗 武藤 : 日本医事新報, 1036 号, 1698 頁, 昭 17.
- 38) 栗山重信, 岸浪忠夫 : 日本医学及健康保険, 3209 号, 809 頁, 昭 15.
- 39) 柿沼昊作, 倭 正治 : 日本医学及健康保険, 830 頁, 昭 15.
- 40) 川喜田愛郎 : 実験医学雑誌, 第 26 卷, 第 5 号, 389 頁, 昭 17.
- 41) 林 富士郎 : 日本伝染病学会雑誌, 第 16 卷, 320 頁, 昭 17.
- 42) 北山加一郎他 6 名 : 日本医学及健康保険, 3271 号, 414 頁, 昭 17.
- 43) 北山加一郎 : 臨床医学, 31 卷, 2 号, 140 頁, 昭 18.
- 44) C. Levaditi : C. r. soc. biol. t. 127. P. 958, 1938.
- 45) E. B. Mc Kinley, J. S. Meck and E. G. Acree : Science Vol. 87, 43, 1938. J. Inf. Dis. Vol. 64, 37, 1939.
- 46) J. E. Kempf & M. C. Soule : Proc. soc. exp. Biol. Med., 44, 107, 1940.
- 47) Wilhelm : Dtsch. med. Wschr. Jg. 64, S. 1513, 1938.
- 48) 橋本 喬 : 治療及処方, 228 号, 575 頁, 昭 14.
- 49) 土屋文雄他 2 名 : 治療及処方 240 号, 301 頁, 昭 15.
- 50) 市川篤二 : 治療及処方 240 号, 122 頁, 昭 15.
- 51) 緒方知三郎, 高木文一 : 日本医学及健康保険, 3269 号, 271 頁, 昭 17.
- 52) 竹内松次郎, 梅沢浜夫 : 日本医学及健康保険, 280 頁, 昭 17.
- 53) 矢追秀武, 荒川清二 : 実験医学雑誌, 第 26 卷, 第 6 号, 昭 17.

Exp. 1 4/Ⅶ Phenosulfazole 経口投与

	-3	-4	-5	-6	2 週後 生存数
薬剂投与群	●●● 5 6 6	●●●● 4 5 5 5	●●●●● 5 5 6	○ ○	3
対 照 群	●●●●● 5 5 6	●●●●● 5 6 6	●●●●● 4 5 5 6	○ ○ ○	2

病毒接種直後より 4 日間に 70mg

●罹患 5 日目死亡マウス (組織学的陽性)
5

⊗潜伏期中死亡マウス

○非罹患斃死マウス (組織学的陰性)

○生存マウス

Exp. 2 18/Ⅶ Phenosulfazole 経口投与

	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹²	10 ⁻¹³	2 週後生存数
薬剂投与群	●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●● 6 6 6 6 7	●●●●● 6 7 7 7 7	⊗●●●●● 3 6 6 7 7	○ ○ ○ ○ ○	5
対 照 群	●●●●● 5 5 5 6 6	●●●●● 5 5 6 6 6	●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●● 5 6 6 7 7	⊗●○○○ 3 6	3

病毒接種直後より 4 日間に 70mg

Exp. 3 18/VIII Phenosulfazole 経口投与

	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹²	10 ⁻¹³	2週後生存数
薬剤投与群	●●●●●● 5 5 6 6 7	●●●●●● 6 6 6 6 7	●●●●●● 6 6 6 6 6	●●●●●○ 7 7 7 7	○●○●○●	6
対照群	●●●●●● 5 5 5 6 6	●●●●●● 5 5 6 6 6	●●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●●● 5 6 6 7 7	⊗●○●○● 3 6	3

病毒接種前4日間に80mg

Exp. 4 26/VIII Phenosulfazole-Na 皮下注射

	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	2週後生存数
薬剤投与群	⊗⊗●●● 1 3 6 6 7	⊙●●●● 4 6 6 6 6	●●●●● 1 7 7 7 7	⊗⊗○●○● 1 2	3
対照群	⊗⊗●●● 3 3 6 6 7	●●●●● 5 6 7 7 7	⊗●●●● 3 6 6 7 7	●●●●○ 6 6 7 10	1

病毒接種直後より4日間に16mg

Exp. 5 18/VIII Phenosulfazole-Na 皮下注射

	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹²	10 ⁻¹³	2週後生存数
薬剤投与群	●●●●● 5 5 6 6 6	●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●●○ 5 6 6 6	●●●●●○ 6 6 7 8	○●○●○●	7
対照群	●●●●● 5 5 5 6 6	●●●●● 5 5 6 6 6	●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●● 5 6 6 7 7	⊗●○●○● 3 6	3

病毒接種直後より4日間に16mg

Exp. 6 26/VIII Phenosulfazole-Na 経口投与

	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	2週後生存数
薬剤投与群	●●●●● 6 6 6 7 7	⊗●●●● 3 6 6 7 7	●●●●● 6 7 7 7 7	⊗⊗●○●○ 1 3 7	2
対照群	⊗⊗●●● 3 3 6 6 7	●●●●● 5 6 7 7 7	⊗●●●● 3 6 6 7 7	●●●●○ 6 6 7 10	1

病毒接種直後より4日間に80mg

Exp. 7 18/VIII Phenosulfazole-Na 皮下注射

	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹²	10 ⁻¹³	2週後生存数
薬剤投与群	●●●●● 5 5 5 6 6	●●●●● 3 6 6 7 7	●●●●● 2 5 6 6 6	●●●●○ 3 6 7	○●○●○●	7
対照群	●●●●● 5 5 5 6 6	●●●●● 5 5 6 6 6	●●●●● 5 6 6 6 7	●●●●● 5 6 6 7 7	⊗●○●○● 3 6	3

病毒接種前3日間に12mg

Exp. 8 10/IX Phenosulfazole-Na 経口投与

	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	2週後生存数
薬剤投与群	●●●●● 7 7 7 7 7	●●●●● 6 7 7 7 7	●●●●○ 8 12	○●○●○●	8
対照群	●●●●● 7 7 7 7 7	●●●●● 6 7 8 8 3	●●●○●○ 7 8	●○●○●○ 8	7

病毒接種前2日間に30mg

Exp. 9 30/X 薬剤病毒混合後接種

	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	2週後生存数
薬剤病毒混合群	●●●●● 6 6 6 6 6	●●●●●○ 7 7 7 8	●○●○●○ 9	○●○●○●	10
対照群	●●●●● 5 6 6 6 6	●●●●● 7 7 7 7 8	●○●○●○ 8	○●○●○●	9